

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE de NANCY

pour obtenir le

GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Philippe FRANCOIS

Ingénieur E. N. S. C. S.

Attaché de Recherches au C. N. R. S.

1966

Première Thèse

ETUDES STRUCTURALES ET STEREOCHIMIQUES EN SERIE TERPENIQUE

N° d'ordre : 66-249

Constitution of Ipecoside: A Monoterpenoid Isoquinoline

By A. R. BATTERSBY, B. GREGORY, H. SPENCER, and J. C. TURNER

(The Robert Robinson Laboratories, University of Liverpool)

and M.-M. JANOT and P. POTIER

(Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., Gif-sur-Yvette)

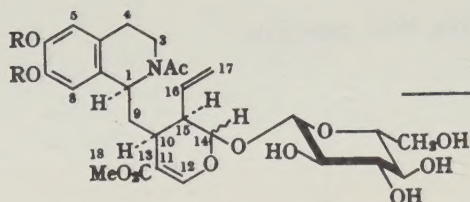
and P. FRANCOIS and J. LEVISALLES

(Faculté des Sciences, Université de Nancy)

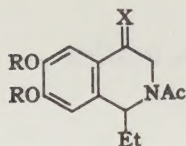
Ipecacuanha plants are rich in alkaloids, the pharmacologically important emetine being one, and they also contain¹ a neutral glucoside, ipecoside, which was characterised and assigned¹ the molecular formula $C_{27}H_{35}NO_{12}$. Evidence is now presented which establishes the novel structure (I) for ipecoside.² Only the essential data are outlined here and further chemical, spectroscopic, and mass spectrometric results, all supporting structure (I), will be reported in our full Paper.

Ipecoside is a catechol derivative as shown by its u.v. spectrum ($\lambda_{\max}$ 285 $m\mu$) which was unchanged in acid but was displaced to 306 $m\mu$

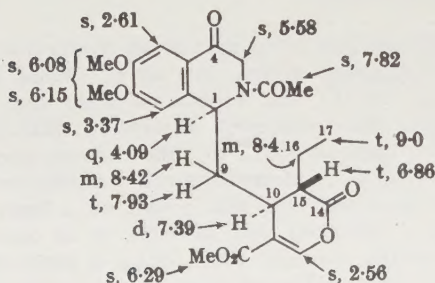
in alkali and this forms part of an *N*-acetyltetrahydroisoquinoline system (see later). When the spectrum of (V) was subtracted from that of ipecoside, the remaining absorption (238 $m\mu$; ϵ 9100) corresponded to the chromophore³ $MeO_2C-C=C-O-$. Infrared absorption at 1690 cm^{-1} was in agreement with this system and a band at 1630 cm^{-1} indicated that ipecoside is an amide. Its molecular formula, $C_{27}H_{35}NO_{12}$, is supported by mass spectrometry of many substances in this series but no parent ion could be detected for ipecoside itself (involatility). However, important fragments at m/e 220, 206, 178, 164, and 43 are



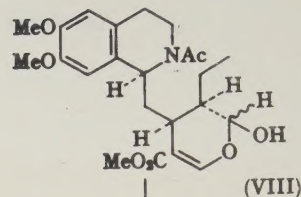
- (I; R = H)
 (II; R = H, C-16, 17 reduced)
 (III; R = Me)
 (IV; R = Me, C-16, 17 reduced)



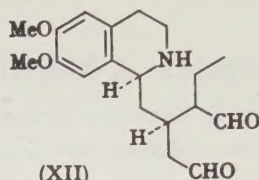
- (V; R = H, X = H₂)
 (VI; R = Me, X = H₂)
 (VII; R = Me, X = O)



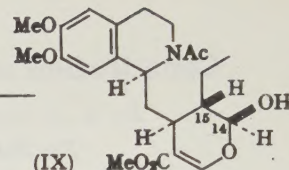
- (X)
 (XI; H₂ for O at C-4)



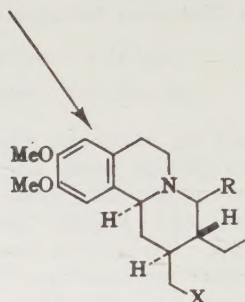
(VIII)



(XII)



(IX)



- (XIII; R = OH, X = CHO)
 (XIV; R = H, X = CH₂OH)

characteristic of *N*-acetyl-1-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and this breakdown pattern was matched in the mass spectrum of (V). The main initial fragmentation occurs between C-1 and C-9 and between C-9 and C-10 (see I).

D-Glucose was isolated (*cf.* ref. 1) from mild acidic hydrolysis of ipecoside, and acetic acid resulted under vigorous conditions. Hydrogenation gave dihydroipecoside (II), C₂₇H₃₇NO₁₂, m.p. 160–161°, which showed unchanged u.v. and i.r. spectra (carbonyl region). Thus, the $\alpha\beta$ -unsaturated ester is unaffected by hydrogenation and the original olefin cannot be in conjugation with the catechol or carbonyl residues. *OO*-Dimethyldihydroipecoside (IV) was prepared similarly from *OO*-dimethylipecoside¹ (III).

The foregoing functional groups in a molecule

* The integrals for all spectra agreed with the recorded assignments (s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, u = unresolved).

C₂₇H₃₅NO₁₂ require ipecoside to be tetracyclic, *i.e.*, one ring in addition to the isoquinoline and glucose residues.

The n.m.r. spectrum of ipecoside, determined as the trimethylsilyl ether, showed the following important signals* (τ values): s, 2.52 (H-12); s, 3.42 (H-8); s, 3.47 (H-5); m, 4.2–4.8 (3H at 16, 17); s, 6.31 (H-18); s, 7.83 (NAc). No signals appeared above τ 8.0. The spectra of dihydroipecoside (II) and its derivatives showed replacement of the vinylic signals by those from a *C*-ethyl group at τ 8.95 (t, 3H at 17) and τ 8.4 (u, 2H at 16) and this residue was confirmed by Kuhn–Roth oxidation. Dihydroipecoside gave propionic and acetic acids (total 1.65 mol.) whereas ipecoside yielded only acetic acid (1.0 mol.).

Ipecoside is hydrolysed by β -glucosidase and on



this basis a β -glucosidic link is assigned. The enzyme also hydrolyses dimethyldihydroipecoside (IV), though slowly, to yield aglucone-A (VIII), $C_{23}H_{31}NO_7$ (M^+ , m/e 433). Treatment of this product with acid or acid hydrolysis of (IV) affords aglucone-B (IX), $C_{23}H_{31}NO_7$ (M^+ , m/e 433). The latter is unaffected by extended treatment with acid and must be the most stable form. Partial reversal to aglucone-A occurred when aglucone-B was treated with alkali and then neutralised. Examination of the two aglucones chemically and by mass spectrometry, u.v., i.r., and n.m.r. showed that the only gross structural change from (IV) was fission of glucose. It is probable that the stereochemical change in the conversion of aglucone-A into -B involves C-15 since by n.m.r. the proton at C-14 appears as a singlet in B (τ 4.6) whereas coupling of the corresponding proton is evident in the spectra of aglucone-A and of (II). This and other data are best interpreted by the illustrated configuration at C-15 in (I) and (VIII) but this point requires confirmation.

Oxidation of aglucone-B afforded the keto-lactone (X), $C_{23}H_{27}NO_8$ (m/e 445) and the lactone (XI), $C_{23}H_{29}NO_7$ (m/e 431). The lactone ring in each is six-membered (ν_{max} 1773 cm^{-1}) and all the spectroscopic data, including full comparison with

(VII), support the illustrated structures. Further, the 100 Mc./sec. n.m.r. spectrum of the keto-lactone completely assigned (see X) and the coupling of each proton to its neighbour over the sequence C-1, C-9, C-10, C-16, C-17 was demonstrated by double-resonance. The observed couplings require the relative stereochemistry shown at (X) for C-10 and C-15.

To determine the absolute stereochemistry of ipecoside, [3H -O-methyl]-OO-dimethyldihydroipecoside (IV) was hydrolysed vigorously with acid to (XII) which is in equilibrium with (XIII) and several isomeric benzoquinolizidines (40% yield of mixture). From this, after reduction, was isolated [3H -O-methyl]dihydroprotoemetine (XIV), identical with authentic material,⁴ and shown to be the (–)-form by dilution analysis with radio-inactive (–)- and (+)-dihydroprotoemetine. This proves the absolute stereochemistry at C-1 and C-10 of ipecoside to be as shown and the same as the corresponding centres in the *Ipecacuanha* alkaloids.⁵ The latter are structurally related to the indole alkaloids whose monoterpenoid origin has recently been established.⁶ Ipecoside is thus of particular biosynthetic interest and further experiments will determine whether or not it is an alkaloidal intermediate blocked by acetylation.

(Received, January 20th, 1967; Com. 059.)

¹ P. Bellet, *Ann. pharm. franc.*, 1952, **10**, 81.

² Outlined in part at the I.U.P.A.C. 4th International Symposium on The Chemistry of Natural Products, Stockholm, June, 1966.

³ *Inter alia* M.-M. Janot and R. Goutarel, *Bull. Soc. chim. France*, 1951, 588; F. E. Bader, *Helv. Chim. Acta*, 1953, **37**, 216.

⁴ A. R. Battersby and B. J. T. Harper, *J. Chem. Soc.*, 1959, 1748.

⁵ A. R. Battersby and S. Garratt, *J. Chem. Soc.*, 1959, 3512, and refs. therein; E. E. van Tamelen, P. E. Aldrich, and J. B. Hester, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 6214, and refs. therein; A. Brossi, A. Cohen, J. M. Osbond, P. Plattner, O. Schnider, and J. C. Wickens, *J. Chem. Soc.*, 1959, 3630; Y. Ban, M. Terashima, and O. Yonemitsu, *Chem. and Ind.*, 1959, 568.

⁶ A. R. Battersby, R. T. Brown, J. A. Knight, J. A. Martin, and A. O. Plunkett, *Chem. Comm.*, 1966, 346; P. Loew, H. Goeggel, and D. Arigoni, *Chem. Comm.*, 1966, 347; E. S. Hall, F. McCapra, T. Money, K. Fukumoto, J. R. Hanson, B. S. Mootoo, G. T. Phillips, and A. I. Scott, *Chem. Comm.*, 1966, 348; cf., E. Leete and S. Ueda, *Tetrahedron Letters*, 1966, 4915; A. R. Battersby, R. T. Brown, R. S. Kapil, J. A. Knight, J. A. Martin, and A. O. Plunkett, *Chem. Comm.*, 1966, 888.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551914_0036

N° 51. — Stéréochimie (*).

XXII. — Bromation dans les séries du diméthyl-4,4 (5 α) estrane et du méthyl-5 β estrane.
Remarques sur l'ouverture des époxydes néopentyliques,

par Philippe FRANÇOIS (**) et Jacques LEVISALLES.

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, Nancy.)

(Manuscrit reçu le 31.7.67.)

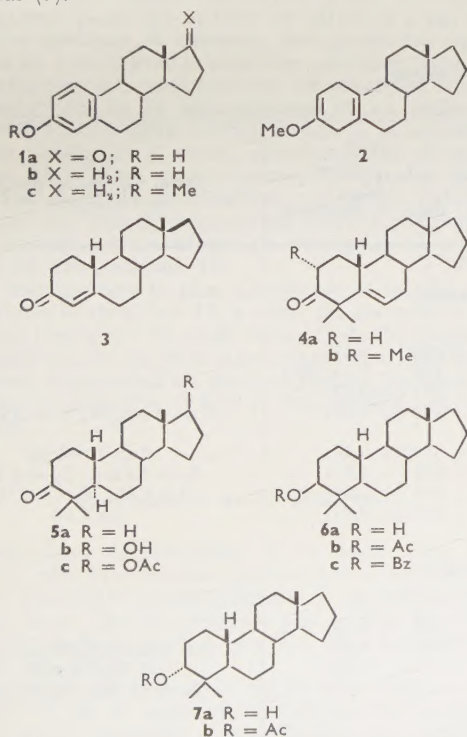
On décrit la préparation des cétones **5 a** et **23** à partir de l'œstrone, et la bromation des acétates d'énol correspondants **8** et **24**.

La bromation (régulation cinétique) de **8** donne 75 % de bromocétone **9** à brome axial et 25 % de bromocétone **10** à brome équatorial. La bromation (régulation cinétique) de **24** donne au moins 80 % de bromocétone **26** à brome axial. Dans les mélanges à l'équilibre, les bromocétone à brome équatorial **10** et **27** sont prépondérants (94 % dans les deux cas), tandis que la bromocétone **21** à brome axial prédomine dans le mélange à l'équilibre de **21** et de **22**.

L'époxydation de l'oléfine **14** donne 70 % d'époxyde α **16** et 30 % d'époxyde β **15**. Les réactions de l'époxyde β **15** avec HBr et LiAlH₄ donnent dans chaque cas 50 % des produits « normaux » **19** et **20** et 50 % des produits « anormaux » **6 a** et **13 a**.

La signification de ces résultats est examinée.

Lors d'études antérieures, on a examiné le comportement de diméthyl-4,4 stéroïdes. Certaines anomalies, observées notamment dans les réactions des époxydes du cycle A (3-6), rendaient souhaitable l'étude de diméthyl-4,4 19-nor stéroïdes, dans lesquels il n'y a pas d'interaction 1-3 diaxiale entre groupes méthyles. Cette étude fait l'objet du présent mémoire, qui décrit également quelques dérivés de la série du méthyl-5 β estrane, préparés pour comparer leur comportement avec celui des dérivés du méthyl-5 β 19-nor cholestène étudiés dans un travail antérieur (7).



Préparation et réduction
de la diméthyl-4,4(5 α)estranone-3.

Pour simplifier l'étude en IR et en RMN, il est préférable d'éliminer toute fonction superflue, qui pourrait gêner l'interprétation des données spectroscopiques. Aussi a-t-il été jugé préférable d'éliminer la fonction en C-17 normalement présente dans les dérivés de l'estrane commercialement accessibles.

L'œstrone **1 a**, réduite selon WOLFF-KISHNER, fournit le phénol **1 b**, qui est méthylé en éther **1 c**. La réduction de **1 c** par la méthode de BIRCH, en employant la technique de HARTMANN, TOMASEWSKI et DREIDING (8), fournit l'éther d'énol **2**, qui est transformé en milieu acide en estrène-4 one-3 **3**. La méthylation de **3** dans les conditions de CONIA-WOODWARD-BARTON (9, 10) donne un mélange des dérivés di- et triméthylés **4 a** et **4 b**, séparés par chromatographie. La réduction catalytique de **4 a** donne le produit de départ de l'étude, la diméthyl-4,4(5 α)estranone-3 **5 a**, dont la stéréochimie sera examinée de façon plus détaillée à la fin de ce mémoire.

La réduction de la cétone **5 a** par le borohydrure de sodium ou l'aluminohydrure de lithium fournit un mélange de deux alcools. Au plus abondant (85 %), qui est le plus polaire, est attribuée la structure **6 a**; au moins abondant (15 %), qui est le moins polaire, est attribuée la structure **7 a**. Ces structures résultent des propriétés spectroscopiques de ces alcools (tableau I), ainsi que de la stéréosélectivité normalement rencontrée dans les réductions par les hydrures des cétones analogues à **5 a** (11, 12). Ces considérations sont également confirmées par le fait que la réduction de **5 a** par le sodium dans l'éthanol (13) fournit à peu près exclusivement **6 a** (95 %) et très peu de **7 a** (5 %).

Bromation de la cétone **5 a**.

La bromation en milieu tamponné des acétates d'énol de la (5 α)cholestanone-3 (14) et de la diméthyl-4,4(5 α)cholestanone-3 (4) est stéréospécifique. Aussi, par analogie, a-t-on transformé la cétone **5 a** en son acétate d'énol **8**, dans l'espoir que la bromation en milieu tamponné de cet acétate d'énol serait également stéréospécifique. Il n'en est rien. Le dichroïsme circulaire (DC) du mélange brut de bromation indique la présence des deux bromocétone possibles **9** (75 %) et **10** (25 %).

(*) Stéréochimie XXI: réf. (1).

(**) Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat ès sciences physiques de P. FRANÇOIS, Nancy, octobre 1966, n° d'ordre Nancy 66-249 [mémoire précédent: voir réf. (2)].

TABLEAU I

Propriétés spectroscopiques des alcools, bromhydrines et acétates correspondants.

Structure	Formule	IR ν_{OH} en cm^{-1} dans CCl_4	RMN (*)	
			Signal du proton en C-3	Signal du proton en C-2
3 β -OH	6a	3 636	d de d à 3,04 $J_1 = 10,5$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz	
3 β -OAc	6b		d. de d à 4,23 $J_1 = 10,4$ Hz, $J_2 = 4,6$ Hz	
3 α -OH	7a	3 636	t à 3,25; $J = 3,2$ Hz	
3 α -OAc	7b		t à 4,52; $J = 2,5$ Hz	
3 β -OH, 2 β -Br ...	11	3 559	d de d à 2,95; $J_1 = 10,5$ Hz, $J_2 = 4$ Hz	d de t à 4,53 $J_1 = 4$ Hz; $J_2 = J_3 = 3$ Hz
3 α -OH, 2 α -Br ...	12	3 578	m mal résolu à 3,36 ($\Gamma = 4$ Hz)	d de d à 4,41 $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz
3 β -OH, 2 α -Br ...	13	3 584	d à 3,08, $J = 11$ Hz	$J_3 = 2,6$ Hz d de d de t à 4,08
3 α -OH, 2 β -Br ...	17a	3 630 (F) 3 584 (f)	d à 3,53 $J = 3,8$ Hz	$J_1 = J_2 = 11$ Hz, $J_3 = 5,5$ Hz
3 α -OAc, 2 β -Br ...	17b		d à 4,81, $J = 2,5$ Hz	q à 4,25, $J = 3,8$ Hz
2 β -OH	18	3 630		m mal résolu à 4,18 ($\Gamma = 7$ Hz)
2 β -OH, 3 α -Br ...	20	3 623	d à 3,95, $J = 3$ Hz	qi à 4,00, $J = 3$ Hz q à 4,30, $J = 3$ Hz

(*) Dans CCl_4 , référence TMS; d = doublet; t = triplet (1-2-1); q = quadruplet (1-3-3-1); qi = quintuplet (1-4-6-4-1); Γ = largeur à mi-hauteur; déplacements chimiques en millionièmes.

TABLEAU II

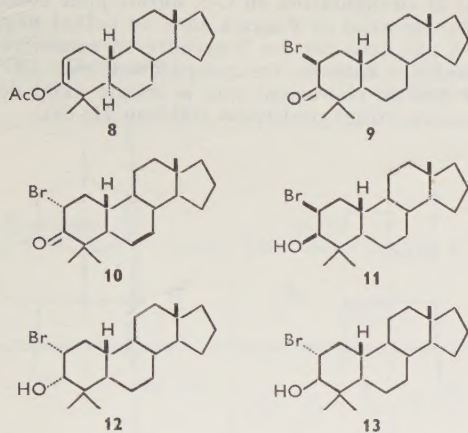
Propriétés spectroscopiques des cétones.

Structure	Formule	IR ν_{CO} en cm^{-1} dans CCl_4	UV λ_{max} en nm (ϵ_{max}) dans le cyclohexane	DC λ_{max} en nm ($\Delta\epsilon_{max}$) dans le dioxane	RMN signal du proton porteur de l'halogène (*)
<i>Série du diméthyl-4,4 (5α) estrane.</i>					
3-one	5a	1 710	292 (31)	296 (— 0,44)	
	5b [réf. (28)]			292 (— 0,51) (**)	
	5c [réf. (31)]			301 (— 0,47)	
3-one, 2 β -Br	9	1 710 (F) 1 735 (f)	322 (124)	325 (+ 2,90)	d de d à 4,20; $J = 3,4$ Hz
3-one, 2 α -Br	10	1 730	290 (32)	310 (+ 0,16) 274 (— 0,27)	d de d à 4,78 $J_1 = 13$ Hz; $J_2 = 6$ Hz
2-one, 3 α -Br	21	1 720	310 (112)	316 (+ 7,36)	d à 3,80; $J = 1,2$ Hz
2-one, 3 β -Br	22	1 735	284 (45)	301 (+ 0,84)	s à 4,53
<i>Série du méthyl-5β estrane.</i>					
3-one	23	1 712	289 (31)	296 (— 0,30)	
3-one 2 α -Br	26	1 720	314 (126)	314 (— 5,53)	m mal résolu à 4,10 ($\Gamma = 8$ Hz)
3-one 2 β -Br	27	1 733	285 (28)	295 (— 0,94)	d de d à 4,50 $J_1 = 14$ Hz; $J_2 = 7$ Hz

(*) Dans CCl_4 , référence TMS; s = singulet; d = doublet; m = multiplet; Γ : largeur à mi-hauteur; déplacements chimiques en millionièmes.

(**) Basé sur l'amplitude de la courbe de dispersion rotatoire indiquée dans la référence 28 et sur la relation : amplitude $\simeq 4\,000\,\Delta\epsilon$.

Par un hasard heureux, la bromocétone **9** cristallise directement du mélange réactionnel. L'homogénéité de cette bromocétone est démontrée par sa réduction en milieu tamponné (15), qui fournit une seule bromhydrine **11**, dont la structure découle des réactions suivantes : en milieu alcalin, **11** est transformé en cétone **5a**, tandis que l'hydrogénolyse de **11** fournit l'alcool **6a**. **11** est donc une bromhydrine *cis*, renfermant un groupe OH et par conséquent un atome de brome β . Par oxydation ménagée, elle redonne la bromocétone **9**, qui peut être réduite en cétone **5a** par le zinc et l'acide acétique. Les propriétés spectroscopiques de la bromocétone **9** (tableau II) et de la bromhydrine **11** (tableau I) sont en accord avec les structures proposées, notamment avec le fait que **9** doit être une bromocétone à brome axial.



Afin d'obtenir la bromocétone épimère **10**, les eaux-mères de **9** sont traitées en milieu acide. La cétone **10** ainsi obtenue peut être réduite en cétone **5a** par le zinc et l'acide acétique et présente des propriétés spectroscopiques en accord avec la structure proposée (tableau II). Cette structure est confirmée par les réactions suivantes.

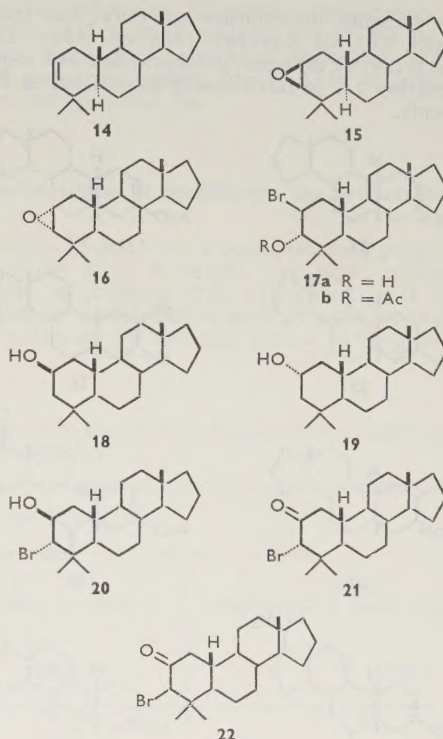
La réduction de la bromocétone **10** en milieu tamponné (15) fournit deux bromhydrines. A la bromhydrine la moins polaire et la moins abondante est attribuée la structure **12** à cause du traitement alcalin qui donne la cétone **5a**, et de l'hydrogénolyse, qui donne l'alcool **7a**. **12** est donc une bromhydrine *cis* renfermant un groupe OH, et par conséquent un atome de brome α . **12** peut être réoxydé en bromocétone **10**.

A la bromhydrine la plus abondante et la plus polaire est attribuée la structure **13**, à cause du traitement alcalin qui donne l'époxyde **15** (*vide infra*) et de l'hydrogénolyse catalytique qui donne l'alcool **6a**. **13** est donc une bromhydrine *trans*, renfermant un groupe OH β et par conséquent un atome de brome α . **13** peut être réoxydé en bromocétone **10**.

Époxydation de l'oléfine **14**.

La quatrième bromhydrine de la série **17a**, est en principe la plus intéressante, puisque son analogue dans la série du diméthyl-4,4(5 α)cholestane a un comportement anormal. Aussi l'a-t-on préparée par la voie usuelle, qui consiste à pyrolyser le benzoate **6c**, et à époxyder l'oléfine **14** obtenue (3, 4).

Ici encore, à la différence de la série du (5 α)cholestane (16) et de la série du diméthyl-4,4(5 α)cholestane (4, 17), dans lesquelles l'époxydation est stéréospécifique, l'époxydation de l'oléfine **14** conduit à un mélange inséparable des deux époxydes **15** (30 %) et **16** (70 %). La composition du mélange peut être calculée par réduction à l'aluminohydruure de lithium : on obtient ainsi trois alcools, **7a** (70 %) **6a** (15 %) et **18** (15 %).



La structure de **18** découle essentiellement de son spectre de RMN (tableau I), dans lequel le quintuplet (1-4-6-4-1) à peu près régulier ($J = 3$ Hz), présenté par le proton en C-2 exclut la structure épimère **19**, pour laquelle on attendrait un signal beaucoup plus élargi. Il est clair que **7a** provient de **16** et que **6a** et **18** proviennent de **15**. Ce point sera examiné en détail à la fin du mémoire.

L'extraction de l'époxyde **16** est effectuée de la façon suivante : on traite le mélange des époxydes **15** et **16** par l'acide bromhydrique, et acétyle le mélange des bromhydrines obtenues. Par cristallisation on obtient aisément l'acétate le plus abondant **17b**, avec un rendement de 53 % à partir du mélange d'époxydes. Traité en milieu alcalin, l'acétate **17b** donne l'époxyde **16** pur, par l'intermédiaire de l'anion de **17a**.

La structure de l'époxyde **16** découle de sa réduction en alcool **7a** et de sa transformation en bromhydrine **17a**. La bromhydrine **17a** a des propriétés spectroscopiques (tableau I) en accord avec la structure proposée. Par surcroît son hydrogénolyse donne l'alcool **7a**.

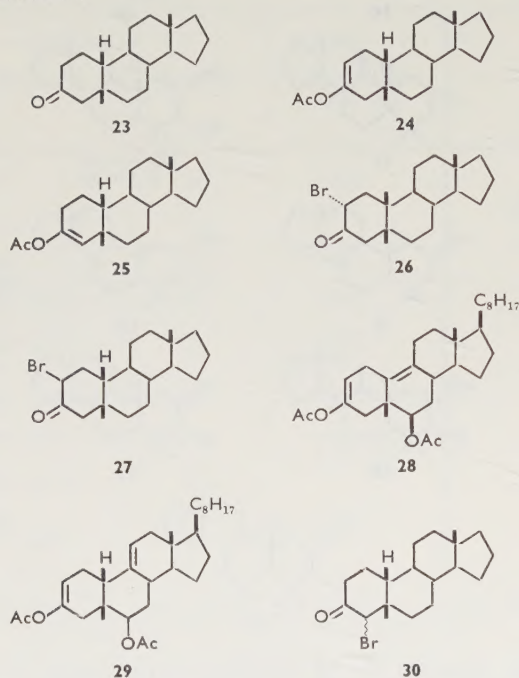
La structure de l'époxyde **15** découle de son mode de formation à partir de **13**, de sa réduction en mélange d'alcools **6a** et **18**, et de sa réaction avec l'acide bromhydrique, qui fournit un mélange des bromhydrines **13** (51 %) et **20** (49 %).

La structure de la bromhydrine **20** a été vérifiée par surcroît de la façon suivante. L'oxydation ménagée de **20** fournit une bromocétone **21** dont les propriétés spectroscopiques (tableau II), en accord avec la structure proposée, indiquent clairement qu'il s'agit d'une bromocétone à brome axial (5, 18). Cette bromocétone **21** peut être épimérisée partiellement en bromocétone **22**, dont les propriétés spectroscopiques (tableau II) indiquent clairement qu'il s'agit d'une bromocétone à brome équatorial (5, 18).

Série du méthyl-5 β estrane.

L'estrène-4 one-3 **3** peut être transformée aisément en méthyl-5 β estranone-3 **23**, par l'iodure de méthyl magnésium.

sium en présence de chlorure cuivreux. Les travaux de BIRCH (19, 20), de SHOPPEE (21), de MORI (22) et de MARSHALL (23) et de leurs collaborateurs ont montré que cette addition 1-4 se fait essentiellement par la face β de la molécule.



Le DC de la cétone **23** (tableau II) montre qu'il en va bien ainsi dans le cas présent, puisqu'il est négatif, ce qui est en accord avec une jonction *cis* des cycles A et B, et non avec une jonction *trans* (le DC serait alors positif).

L'action de l'acétate d'isopropényle sur la cétone **23** conduit au mélange de deux acétates d'énol **24** et **25**, qui sont très difficiles à séparer par chromatographie sur colonne, bien qu'on puisse le faire par chromatographie analytique sur couche mince. Une fraction riche en acétate d'énol **24** (90 % environ de **24**) a pu néanmoins être soumise à une bromation en milieu tamponné. On obtient ainsi avec un rendement de 80 %, une bromocétone renfermant un brome axial, d'après ses spectres UV et IR (tableau II), à laquelle a été attribuée la structure **26**. En effet, la RMN indique que le proton géminé au brome est couplé avec deux protons vicinaux et doit donc être fixé en C-2 (l'aspect peu net du signal est dû aux couplages supplémentaires 4J avec les protons en C-4 et C-10 (**24-27**)).

En milieu acide, **26** est épimérisé en **27**, dont les propriétés spectroscopiques prouvent clairement la structure (tableau II).

Discussion des résultats : stéréochimie de la cétone **5a**.

Les résultats expérimentaux précédents conduisent à un certain nombre de conclusions intéressantes.

La configuration des diméthyl-4,4(5 α)estrano-3 **5b** et **5c** ne paraît pas avoir fait l'objet de démonstration très élaborée (28-31). La configuration admise pour C-10 découle de l'hypothèse que la méthylation en C-4 de la 19-nor testostérone **23** n'affecte pas la configuration en C-10 (28, 29). La configuration admise pour C-5 découle de l'hypothèse que la stéréochimie de l'hydrogénation des Δ^5 diméthyl-4,4 stéroïdes peut être transposée en série 19-nor (29).

Bien que ces hypothèses soient raisonnables (32), elles peuvent être mises en question pour les raisons suivantes :

a) A la différence des stéroïdes classiques, le carbone C-10 porte en série 19-nor un hydrogène qui peut être impliqué dans l'énolisation, et la configuration en C-10 pourrait changer avant que soit méthylé le carbone C-4.

b) CHAUDHRY, HALSALL et JONES (33) ont montré que la réduction catalytique de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 **24** pouvait, dans certaines conditions, donner un mélange de produits 5 α et 5 β .

L'étude du DC de la bromocétone **9** élimine la possibilité que les configurations en C-5 et C-10 puissent être différentes de celles qui sont indiquées. En effet, comme le montre la figure 1 (A et B) une configuration 10 α , quelle que soit la configuration en C-5, aurait pour conséquence que le brome axial de **9** serait dans un octant négatif. (Il n'y a pas dans ces cas à prendre en considération les conformations *bateau*). La comparaison des DC de **5a** et de **9** montre clairement que le brome axial de **9** doit être dans un octant positif (tableau II) (34).

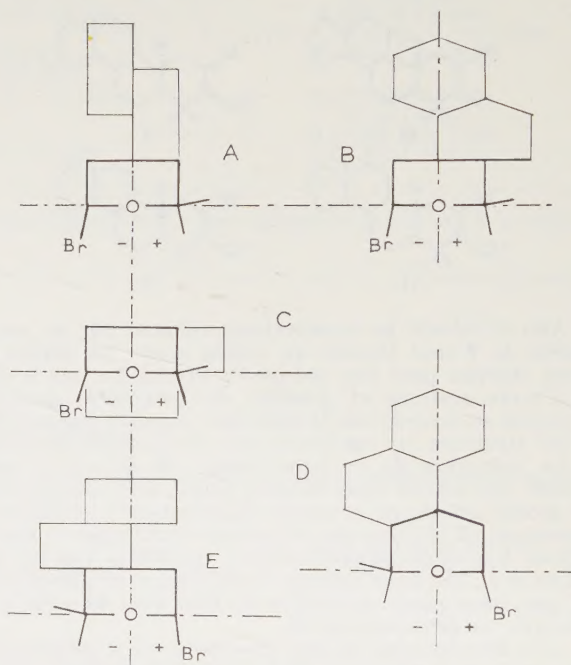


Fig. 1.

Le même raisonnement est valable pour une configuration 5 β , 10 β (fig. 10). Toutefois, une conformation *bateau* du cycle A pourrait conduire à une conclusion différente, et l'on ne peut exclure une conformation *bateau* du cycle A dans les cétones à cause des fortes interactions diaxiales entre le méthyle 4 α et les carbones C-7 et C-9 dans la conformation *chaîse* du cycle A.

L'examen du tableau III confirme que, dans les bromhydrines, une configuration 5 β avec conformation *chaîse* du cycle A est totalement exclue à cause des constantes de couplage observées pour le proton en C-2. Ce tableau n'excluerait pas en principe une conformation *bateau* du cycle A; les conformations *bateau* imaginables de ce cycle pour les bromhydrines à hydroxyle 3 α , **12a** et **17a** sont cependant exclues. La figure 2 montre en effet que dans la conformation A, on n'évite pas les interactions du groupe méthyle 4 α avec les atomes de carbone C-7 et C-9, qui déstabilisent la conformation *chaîse*, tandis que la conformation B fait rapprocher l'atome d'oxygène 3 α et celui de l'atome d'hydrogène 9 α à 0,72 Å, ce qui est inconcevable.

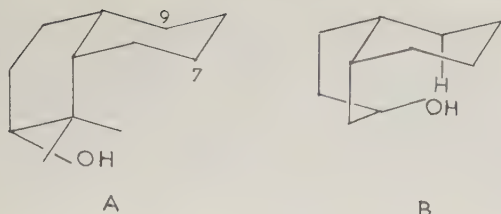


Fig. 2.

De plus, dans le cas de la configuration 5 β et pour les mêmes raisons, l'alcool **7 a** devrait renfermer un cycle A en conformation *chaise*, ce qui est incompatible avec les données de la RMN (tableau III).

Enfin, les différences de rotation moléculaire pour les alcools **6 a** et **7 a**, leurs acétates **6 b** et **7 b** et quelques analogues (tableau IV) montrent également que toute la série de composés saturés décrits dans ce mémoire doit avoir la configuration 5 α .

Conformation et équilibre des bromocétone.

Le spectre de RMN de la bromocétone **9** paraît indiquer que le cycle A de **9** adopte une conformation *chaise*. Toutefois, la présence d'un épaulement à 1735 cm⁻¹, qui augmente en intensité quand on passe du cyclohexane au tétrachlorure de carbone, puis à l'acétonitrile, paraît

TABLEAU III

Fréquence IR ν OH (en cm⁻¹) et signal du proton en C-2, en RMN (*), prévisibles pour diverses configurations et conformations des bromo-2 hydroxy-3 diméthyl-4,4 estranes.

Configurations en C-2 et C-3	Configuration en C-5					
	5 α -H : conformation <i>chaise</i> du cycle A		5 β -H : conformation <i>chaise</i> du cycle A		5 β -H : Conformation <i>bateau</i> du cycle A	
	IR	RMN	IR	RMN	IR	RMN
2 β -Br 3 α -OH	3 630	$J_1 = J_2 = J_3 = 3,5 \text{ Hz}$	3 584	d de t $J_1 = J_2 = 12 \text{ Hz}$ $J_3 = 3,5 \text{ Hz}$	3 630	$J_1 = J_2 = J_3 = 3,5 \text{ Hz}$
2 β -Br 3 β -OH	3 584	$J_1 = J_2 = J_3 = 3,5 \text{ Hz}$	3 584	d de t $J_1 = 12 \text{ Hz}$ $J_2 = J_3 = 3,5 \text{ Hz}$	3 584	$J_1 = J_2 = J_3 = 3,5 \text{ Hz}$
2 α -Br 3 α -OH	3 584	d de t $J_1 = 12 \text{ Hz}$ $J_2 = J_3 = 3,5 \text{ Hz}$	3 584	$J_1 = J_2 = J_3 = 3,5 \text{ Hz}$	3 584	d de d de d $J_1 = 2 \text{ Hz}; J_2 = 6 \text{ Hz}$ $J_3 = 8 \text{ Hz}$
2 α -Br 3 β -OH	3 584	d de t $J_1 = J_2 = 12 \text{ Hz}$ $J_3 = 3,5 \text{ Hz}$	3 630	$J_1 = J_2 = J_3 = 3,5 \text{ Hz}$	3 584	de de t $J_1 = J_2 = 12 \text{ Hz}$ $J_3 = 3 \text{ Hz}$

(*) Spectres du 1^{er} ordre, d = doublet; t = triplet (1-2-1); q = quadruplet (1-3-3-1).

TABLEAU IV

Rotations moléculaires des dérivés du diméthyl-4,4, (5 α) cholestane et du diméthyl-4,4 (5 α) estrane.

Structure	Rotation moléculaire	Structure	Rotation moléculaire	Incrément d'acétylation
Série du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane.				
3 β -OH	+ 46° (*)	3 β -OAc (*)	+ 87°	+ 41°
3 α -OH	0° (**)	3 α -OAc (**)	- 105°	- 105°
Série du diméthyl-4,4 (5 α) estrane.				
3 β -OH	+ 26°	3 β -OAc	+ 66°	+ 40°
3 α -OH	- 12°	3 α -OAc	- 120°	- 108°

(*) Réf. (11).

(**) Réf. (4).

indiquer qu'il existe une faible proportion de conformation *bateau*. Ceci doit toutefois être avancé avec prudence, car on a montré récemment que ces variations en IR pouvaient être liées à des phénomènes de résonance de FERMÍ (35).

On notera par ailleurs que l'équilibrage en milieu acide des bromocétone **9** et **10** conduit à un mélange renfermant $94 \pm 2\%$ d'épimère **10** à brome équatorial, ce qui est conforme aux généralisations de COREY (36).

L'équilibrage dans un milieu acide des bromocétone **21** et **22** conduit à un mélange renfermant $66 \pm 2\%$ de bromocétone **21** à brome axial. Dans la série du (5 α)cholestane ce pourcentage est de 55 % (37) et dans la série du diméthyl-4,4(5 α)cholestane de 43 % (18). Il n'est pas surprenant que la bromocétone **21** soit plus abondante à l'équilibre que dans la série du diméthyl-4,4(5 α)cholestane : cette différence est une manifestation de l'effet réflexe (38, 39), car l'absence dans **21** d'un groupe méthyle en C-10 rend le brome axial moins « axial ».

Par contre, il faut admettre qu'un effet supplémentaire intervient, qui est l'encombrement de l'atome de brome équatorial par les deux groupes méthyles voisins, puisque la proportion de bromocétone **21** est plus élevée que dans la série du (5 α)cholestane (37) malgré la similitude des structures. Il n'est pas possible d'évaluer actuellement la grandeur de ces deux effets, car, pour connaître précisément l'importance de l'effet réflexe, il faudrait en toute rigueur comparer les bromocétone **21** et **22** à leurs analogues non méthylés.

L'équilibrage des deux bromocétone **26** et **27** en milieu acide conduit à un mélange renfermant $94 \pm 1\%$ de **27**, ce qui est à nouveau conforme aux généralisations de COREY (36).

Conformation des bromhydrines.

On remarquera que, si les bromhydrine **11**, **12** et **13** présentent les propriétés spectroscopiques attendues (tableau I) la bromhydrine **17a** présente une liaison hydrogène partielle en IR, ce qui est l'indication d'une conformation *bateau* du cycle A, en équilibre avec la conformation *chaise* normale (4-6, 40). La RMN permet de calculer le pourcentage de conformation *bateau* à l'équilibre en utilisant une méthode employée antérieurement dans la série du diméthyl-4,4(5 α)cholestane (4). On trouve ainsi une proportion de 6 % de conformation *bateau*.

On notera que la bromhydrine **20**, qui possède la même stéréochimie que la bromhydrine **17a**, avec échange des positions du brome et de l'hydroxyle, présente des caractéristiques spectroscopiques (tableau I) en bon accord avec une conformation *chaise* du cycle A. On retrouve donc entre **17a** et **20** une différence semblable à celle qui avait été observée en série diméthyl-4,4 stéroïde (avec groupe méthyle 10 β) (4) : dans la série méthylée en 10 le cycle A de l'analogue de **17a** est entièrement en conformation *bateau*, tandis que le cycle A de l'analogue de **20** n'adopte la conformation *bateau* que dans 44 % des molécules.

Stéréochimie des additions électrophiles.

L'addition du brome sur l'acétate d'énol **8** et celle de l'oxygène peracide sur l'oléfine **14** conduisent à des résultats assez dissemblables par leur stéréosélectivité : 75 % d'addition β sur **8**, 30 % d'addition β sur **14**. Dans les séries du (5 α)cholestane et du diméthyl-4,4(5 α)cholestane, l'addition se fait par la face α , dans une proportion de 95 % au moins, pour l'oléfine (16) comme pour l'acétate d'énol (14).

La série du diméthyl-4,4(5 α)estrane a donc un compor-

tement inattendu. Si l'on examine un modèle de **8** et de **14**, (fig. 3 A) on voit que le groupe méthyle 4 β encombre la face β un peu plus que le groupe méthyle 4 α n'encombre la face α . Il est donc normal que l'on s'éloigne un peu de la distribution statistique de 50 %, en faveur de l'attaque α dans les réactions d'époxydation, dont l'état de transition a une conformation très semblable à celle du substrat **14** (41). On notera cependant que le méthyle 4 β (pseudo-axial) encombre moins la face β que le méthyle 10 β (axial) dans la série du (5 α)cholestane.

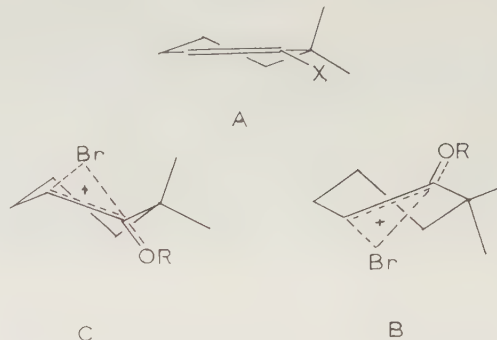


Fig. 3.

La grande proportion de dérivé β lors de la bromation de **8** (avec régulation cinétique) indique clairement que, dans ce cas, l'état de transition doit être plus dissymétrique que lors de l'époxydation de **14**. Malgré l'encombrement stérique un peu plus grand sur la face β , cette face est attaquée préférentiellement car la conformation du cycle A dans l'état de transition est « *pré-chaise* », au sens de VALLS et TOROMANOFF (43) (fig. 3 c); l'attaque par la face α conduit à un état de transition dont la conformation est « *pré-bateau* », et donc moins favorable énergétiquement (fig. 3 B). Le déséquilibre électronique de la double liaison de **8** (effet donneur de $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{O} -$) se manifeste donc nettement dans la stéréochimie de la réaction de bromation, en jouant en sens inverse de l'encombrement stérique dû au groupe méthyle 4 β . Mais ici encore, l'encombrement dû au groupe méthyle 4 β est beaucoup moins prononcé que celui qui est dû au groupe méthyle 10 β dans la série du (5 α)cholestane.

La bromation avec régulation cinétique de l'acétate d'énol **24** est un modèle pour les bromations des acétates d'énol **28** et **29** étudiés antérieurement (7). Le mélange brut de bromation contient nécessairement un peu des bromocétone **30**, puisqu'il y a environ 10 % de **25** dans l'échantillon de **24**. Ces bromocétone **30** devraient avoir des DC moins négatifs que celui de la cétone **3** (et même certainement positif pour la bromocétone à brome axial), alors que les bromocétone **26** et **27** ont des DC plus négatifs que celui de la cétone **3**. Si on néglige le DC des bromocétone **30** (que l'on ne connaît pas) on trouve 80 % de bromocétone **26** (ce qui correspond au rendement trouvé en isolant **26** préparativement). Ce chiffre est certainement inférieur à la réalité, à cause de la présence des bromocétone **30**.

L'attaque de l'énol (fig. 4 A) se fait donc surtout par la face α , par l'intermédiaire d'un état de transition « *pré-chaise* » (42) (cf. fig. 4 C) plutôt que par la face β par l'intermédiaire d'un état de transition « *pré-bateau* » (cf. fig. 4 B), qui conduirait à la bromocétone à brome équatorial (fig. 4 D).

Les deux faces étant également encombrées (groupe méthyle sur la face β , carbone C-9 sur la face α), ce résultat était prévisible, d'après les études antérieures de cette série de mémoires (4, 7, 18, 40, 43-47). Il était néanmoins nécessaire d'en apporter la preuve, puisque l'acétate d'énol **28** donne uniquement la bromocétone à brome axial analogue à **26**, alors que l'acétate d'énol **29** donne uniquement la bromocétone à brome équatorial analogue à **27** (7).

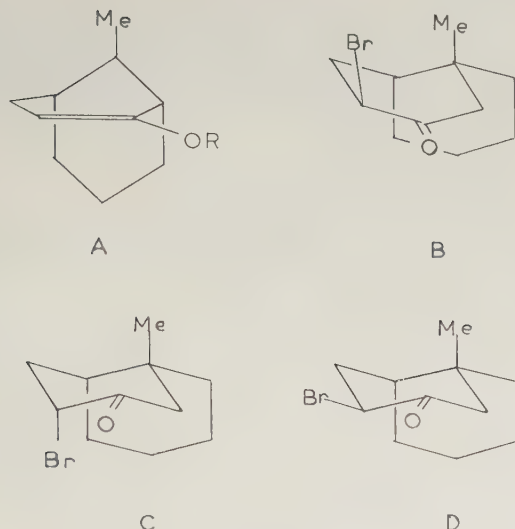


Fig. 4.

Ce résultat confirme donc l'encombrement considérable apporté sur la face α par la double liaison C-9/C-11 dans **29**.

Ouverture de l'époxyde **15**.

On a vu que les réactions de l'époxyde **15** avec l'acide bromhydrique et l'aluminohydrure de lithium donnaient en quantités égales les produits d'ouverture « normaux » **20** et **19**, et les produits d'ouverture « anormaux » **13 a** et **6 a**. Ces résultats permettent d'éclaircir les réactions observées en série diméthyl-4,4(5 α)cholestane.

On avait en effet observé (4) dans cette dernière série qu'il se formait 80 % de produit « anormaux » et 20 % de produits « normaux ». Cette observation avait été expliquée de la façon suivante: l'attaque sur le carbone C-3, qui conduit aux produits « normaux », est une attaque nucléophile S_N2 sur un carbone secondaire néopentylque, et l'on sait que ce type de réaction est très lent (47). Aussi, bien que l'état de transition ait dans ce cas une conformation *chaise*, la réaction se fait-elle principalement à travers un état de transition ayant une conformation *bateau*, par attaque sur le carbone C-2, secondaire et peu encombré; on obtient ainsi les produits « anormaux ».

Il est clair que cette explication est insuffisante, sinon on attendrait les mêmes proportions de produits « normaux » et « anormaux » pour la série du diméthyl-4,4(5 α)cholestane et pour la série du diméthyl-4,4(5 α)estrane. L'expérience indique qu'il n'en est rien et que, dans l'état de transition *chaise* correspondant à l'attaque « normale », l'interaction diaxiale qui se développe sur la face β entre le groupe méthyle en C-10 et l'hydroxyle en C-2, doit avoir une influence non négligeable.

Cette interaction ne peut toutefois être la seule cause de la différence. En effet, dans la série du (5 α)cholestane, où le groupe méthyle en C-10 est présent, l'ouverture se fait de façon totalement « normale » (100 % d'attaque en C-3) (14, 49). Il faut donc conclure de ces résultats que, dans la série du diméthyl-4,4(5 α)cholestane, jouent les deux facteurs: l'empêchement néopentylque à l'attaque S_N2 , et l'interaction diaxiale qui se développe sur la face β de la molécule.

Ce travail a été rendu possible grâce à une allocation du CNRS à P. FRANÇOIS. Les auteurs tiennent à remercier la Schering Corporation pour un don généreux d'estrone, le Professeur J. F. KING (London, Ontario) pour des discussions fructueuses, et M^{lles} A. M. HENRY et M. MUNIER (service du Professeur OURISSON, Strasbourg) pour une partie des mesures spectroscopiques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Le protocole usuel d'isolement des produits et la présentation des caractéristiques physiques sont décrits dans les références (4 et 43). Sauf mention contraire, les dichorismes circulaires (DC) sont enregistrés dans le dioxane, les spectres UV dans le cyclohexane, et les spectres IR et de RMN dans le tétrachlorure de carbone; les points de fusion sont pris sur platine chauffante, sous microscope, et ne sont pas corrigés. Les microanalyses ont été faites par le Service Central de Microanalyses du CNRS.

Série du diméthyl-4,4(5 α)estrane.

Hydroxy-3 estratriène-1,3,5(10) **1b**.

On chauffe à reflux (120°) une solution d'estrone **1a** (25 g) et de KOH (30 g) dans le diéthylèneglycol (175 ml) avec de l'hydrate d'hydrazine à 98 % (70 ml). Après 2 h d'ébullition, on distille jusqu'à ce que la température atteigne 200°. On continue le chauffage sous reflux à cette température pendant 3 h $\frac{1}{2}$, puis verse le mélange dans l'eau, acidifie avec une solution d'acide chlorhydrique à 50 % (100 ml) et extrait de la façon habituelle. On obtient ainsi un produit brut que l'on recristallise dans le méthanol (40 ml): on recueille 20,3 g de cristaux blancs. Les eaux-mères évaporées à sec sont reprises par le benzène et filtrées sur gel de silice (100 g). On élue 3,2 g soit en tout 23,5 g (Rdt = 98 %). $F = 138-140^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +80^\circ$ ($c = 0,35$).

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$: Calc. %: C 84,32 H 9,44
Tr. : 83,32 9,31.

Malgré des efforts répétés, il n'a pas été possible d'obtenir une analyse plus satisfaisante.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 288,5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 1950$) et $221,5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6000$).

Méthoxy-4 estratriène-1,3,5(10) **1c**.

A une solution de **1b** (19,5 g) dans le méthanol (250 ml) on ajoute alternativement par petites portions une solution à 60 % de KOH dans l'eau (environ 160 ml) et du sulfate de méthyle (125 ml) de façon que le milieu reste alcalin. L'addition se fait sous agitation en $\frac{1}{2}$ h. On extrait de la façon habituelle et on obtient 19,3 g de produit brut. On laisse cristalliser dans l'éther (20 ml) et filtre. Les eaux-mères sont évaporées à sec et reprises par de l'éther de pétrole. On filtre sur gel de silice (100 g). On recueille en tout 18,3 g de **1c** (Rdt = 94 %).

$F = 76-77^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -78^\circ$ ($c = 0,7$).

Litt. (50) $F = 76-77^\circ\text{C}$; (51) $F = 76-77^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D$ (éthanol) = $+85^\circ$.

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}$: Calc. %: C 84,39 H 9,69
Tr. : 84,57 9,73.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 287,5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 2350$) et 221 nm ($\epsilon = 8100$).

Méthoxy-3 estradiène-2,5(10) **2**.

Du lithium (23 g) fraîchement coupé et lavé à l'éther anhydre est ajouté sous agitation à une solution, refroidie dans le mélange acétone-carboglâce, d'éther anhydre (1,3 l) et de NH_3 liquide (1 l). Après 10 mn on ajoute goutte à goutte en 35 mn une solution de **1c** (20 g) dans l'éther anhydre (250 ml). On laisse réagir pendant 1 h, puis ajoute en 80 mn de l'éthanol absolu (250 ml). Le mélange réactionnel se décolore. On laisse NH_3 s'évaporer à température ordinaire, puis ajoute de l'eau (750 ml) et extrait de la façon habituelle. On obtient ainsi **2** (20 g) qui est pratiquement pur et est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

L'échantillon analytique est recristallisé dans le méthanol. $F = 100-102^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +128^\circ$ ($c = 0,48$).

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}$: Calc. %: C 83,77 H 10,36
Tr. : 83,73 10,47.

IR: 1698 et 1665 cm^{-1} .

Litt. (52): 1695 et 1666 cm^{-1} .

Estrène-4 one-3 3.

On porte à reflux une solution de **2** (20 g) dans un mélange de méthanol (500 ml) et d'acide chlorhydrique 3 N (60 ml). Après 15 mn d'ébullition on évapore la moitié du méthanol, ajoute de l'eau et extrait de la façon habituelle. On cristallise dans le méthanol et obtient un premier jet de **3** (10 g). On concentre les eaux-mères, filtre, et obtient un second jet de **3** (4 g). Le filtrat évaporé à sec, est repris par du benzène et chromatographié sur gel de silice (100 g). On élue encore **3** (4 g), soit un rendement total de 95 %.

F = 66,5-67 °C; $[\alpha]_D = +46^\circ$; ($c = 0,75$).

Analyse $C_{18}H_{26}O$: Calc. %: C 83,66 H 10,14
Tr. : 83,89 10,21.

IR: 1 680 et 1 620 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{max} = 230,5$ nm ($\epsilon = 14$ 900).

DC ($c = 0,13$): 0 (372); -0,38 (359) épaulement; -1,17 (343) maximum ($\Gamma/2 = 9$); -1,06 (338) minimum; -1,48 (330) maximum; -1,17 (322) minimum; -1,19 (319) maximum ($\Gamma/2 = 14$); 0 (270) fin de courbe.

Diméthyl-4,4 estrène-5 one-3 4a
et triméthyl-2 α ,4,4 estrène-5-one-3 4b.

A une solution préparée à partir de potassium (20 g) et de *t*-butanol (750 ml), on ajoute une solution de **3** (45 g) dans le *t*-butanol (200 ml). On refroidit à 0° et ajoute rapidement une solution de ICH_3 (45 ml) dans le *t*-butanol (200 ml). On agite pendant 1 h 3/4 à température ordinaire, puis ajoute de l'eau jusqu'à disparition du précipité de KI. On évapore la majeure partie du *t*-butanol sous vide et extrait de la façon habituelle. On obtient un produit brut (50 g) que l'on chromatographie sur gel de silice. L'éther de pétrole élue d'abord.

— la triméthyl-2,4,4, estrène-5 one-3 4b, soit 15,5 %, qui est recristallisée dans le méthanol:

F = 137-138 °C; $[\alpha]_D = +4^\circ$; ($c = 0,5$).

Analyse $C_{31}H_{52}O$: Calc. %: C 83,94 H 10,73
Tr. : 83,78 10,77.

IR: 1 710 et 1 650 cm^{-1} , UV: $\lambda_{max} = 295$ nm ($\epsilon = 141$).

DC ($c = 0,15$): 0 (340); +2,04 (311) épaulement; +2,99 (302) maximum ($\Gamma/2 = 14$); +2,84 (298) minimum; +2,87 (295) maximum ($\Gamma/2 = 16$); +0,25 (260) fin de courbe.

L'éther de pétrole élue ensuite:

— la diméthyl-4,4 estrène-5 one-3 4a (32,5 g), soit 72 %, qui est recristallisée dans le méthanol.

F = 94-95 °C; $[\alpha]_D = -4^\circ$; ($c = 0,84$).

Analyse $C_{20}H_{30}O$: Calc. %: C 83,86 H 10,56
Tr. : 83,94 10,59.

IR: 1 715 et 1 655 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{max} = 297$ nm ($\epsilon = 90$).

DC ($c = 0,19$): 0 (334); +1,74 (314) épaulement; +2,80 (305) maximum ($\Gamma/2 = 13$); +2,70 (300) minimum; +2,83 (296) maximum ($\Gamma/2 = 17$); 0,26 (260) fin de courbe.

Diméthyl-4,5(5 α)estrane-3 5a.

Une solution de **4a** (33 g) dans le mélange méthanol (150 ml)-acétate d'éthyle (100 ml) est agitée pendant 48 h avec de l'hydrogène, à pression et température ordinaires, en présence de palladium sur charbon (à 5 %: 8 g) préhydrogéné pendant 1/2 h dans le méthanol (50 ml).

Après filtration du catalyseur et évaporation des solvants, on recueille un produit (32 g) ne présentant plus de double liaison en IR. On recristallise dans le mélange éther-méthanol et obtient **5a** (31 g). Rdt = 94 %.

F = 98-99 °C; $[\alpha]_D = -29^\circ$; ($c = 0,62$).

Analyse $C_{20}H_{32}O$: Calc. %: C 83,27 H 11,18
Tr. : 83,09 11,36.

DC ($c = 0,14$): 0 (330); -0,44 (296) minimum ($\Gamma = 14$); 0 (256) fin de courbe.

Diméthyl-4,4(5 α)estranols-3.

a) A une solution de **5a** (26,5 g) dans l'éther anhydre (300 ml) on ajoute par petites portions $LiAlH_4$ (2 g) et chauffe à reflux pendant 3 h. Après avoir détruit l'excès de $LiAlH_4$ par l'éthanol, on extrait de la façon habituelle. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (650 g).

Le benzène élue d'abord.

— le diméthyl-4,4(5 α)estranol-3 β **7a** (2,1 g).

— puis un mélange de **6a** et **7a** (8 g).

— enfin le diméthyl-4,4(5 α)estranol-3 β **6a** (16,3 g). La fraction de mélange est chromatographiée sur gel de silice (250 g). On recueille en tout:

— **7a**: 3,5 g, soit 15 %.

— **6a**: 22,5 g soit 85 %.

Le diméthyl-4,4(5 α)estranol-3 β **7a** est recristallisé dans l'hexane: F = 124-124,5 °C; $[\alpha]_D = -4^\circ$; ($c = 0,51$).

Analyse $C_{20}H_{34}O$: Calc. %: C 82,69 H 11,80
Tr. : 82,43 11,57.

Acétate **7b**: il est préparé en traitant **7a** par l'anhydride acétique dans la pyridine (une nuit à température ordinaire) et est recristallisé dans le méthanol.

F = 97-99 °C; $[\alpha]_D = -36^\circ$; ($c = 0,35$).

Analyse $C_{22}H_{36}O_2$: Calc. %: C 79,46 H 10,92
Tr. : 78,93 10,83.

Le diméthyl-4,4(5 α)estranol-3 β **6a** est recristallisé dans le méthanol:

F = 138-140 °C avec changement de forme cristalline vers 130 °C; $[\alpha]_D = +9^\circ$; ($c = 0,43$).

Analyse $C_{20}H_{34}O$: Calc. %: C 82,69 H 11,80
Tr. : 82,62 11,89.

Acétate **6b**: il est préparé en traitant **6a** par de l'anhydride acétique dans la pyridine (une nuit à température ordinaire) et est recristallisé dans le méthanol:

F = 146-147 °C; $[\alpha]_D = +20^\circ$; ($c = 0,55$).

Analyse $C_{22}H_{36}O_2$: Calc. %: C 79,46 H 10,92
Tr. : 79,58 11,12.

Benzoyloxy-3 β diméthyl-4,4(5 α)estrane 6c.

Il est préparé en traitant le diméthyl-4,4(5 α)estranol-3 β **6a** par le chlorure de benzoyle dans la pyridine pendant une nuit à température ordinaire, et est recristallisé dans le méthanol.

F = 110-112 °C; $[\alpha]_D = +48^\circ$; ($c = 0,29$).

Analyse $C_{27}H_{38}O_2$: Calc. %: C 82,18 H 9,71
Tr. : 81,61 9,78.

b) A une solution de cétone **5a** (110 mg) dans l'éthanol (10 ml) on ajoute une solution de BO_3H_3 (1,5 g) dans l'éthanol, puis une solution de $NaBH_4$ (550 mg) dans l'éthanol (20 ml). Après 2 h de réaction, on isole de la façon habituelle et chromatographie le produit brut sur gel de silice. On obtient ainsi l'alcool **7a** (15 mg), identifié par son point de fusion F = 119-120 °C et son point de fusion de mélange (F = 122-123 °C) et l'alcool **6a** (85 mg), identifié par son point de fusion (F = 138-140 °C), et son point de fusion de mélange (F = 138-140 °C).

c) A une solution de cétone **5a** (1,5 g) dans l'éthanol (50 ml) on ajoute progressivement du sodium (20 g). Après isolement de la façon habituelle, on cristallise le produit brut dans l'éther de pétrole et obtient l'alcool **6a** (1 g), identifié par son point de fusion (F = 138-140 °C) et son point de fusion de mélange (F = 138-140 °C). Les eaux-mères, après évaporation à sec, sont chromatographiées sur gel de silice et fournissent une quantité supplémentaire d'alcool **6a** (440 mg; Rdt global = 95%) ainsi que l'alcool **7a** (60 mg), qui est identifié par son point de fusion (F = 120-121 °C) et son point de fusion de mélange (F = 122-123 °C).

Acétoxy-3 diméthyl-4,4(5 α)estrène-2 8.

On chauffe à reflux pendant 4 h une solution de **5a** (3 g) dans l'acétate d'isopropényle (15 ml), additionné d'une goutte d'acide sulfurique. Puis on évapore sous vide, filtre sur gel de silice (30 g)

dans le benzène et cristallise dans le méthanol: on obtient l'acétoxy-3 diméthyl-4,4 (5 α) estrène-2 **8** (2,55 g; Rdt = 70 %).
F = 78-79 °C; $[\alpha]_D = + 83^\circ$ ($c = 0,59$).

Analyse $C_{22}H_{34}O_2$: Calc. %: C 79,95 H 10,37
Tr. : 79,70 10,26.

IR: 1 760 et 1 695 cm^{-1} .

Bromation de l'acétate d'énol **8**.

A une solution de **8** (2,35 g) dans de l'acide acétique (30 ml) contenant de l'acétate de sodium (1 g) on ajoute une solution de brome (1,140 g) dans l'acide acétique (15 ml) contenant de l'acétate de sodium (1 g). La décoloration est immédiate. Après 2 mn de réaction, des cristaux apparaissent. On filtre. Les cristaux sont repris par l'éther.

Après extraction habituelle et évaporation du solvant *sous vide* et à froid on recueille la bromo-2 β diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **9** pratiquement pure (1,2 g).

Les eaux-mères sont traitées de la façon habituelle; on obtient, après évaporation du solvant *sous vide* et à froid un mélange de bromo-2 α diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **10** et de **9** contenant environ 60 % de **10**.

Pour connaître le pourcentage exact des deux épimères **9** et **10** formés lors de la réaction, on recommence celle-ci, sans séparer les cristaux. Le mélange réactionnel est extrait de la façon habituelle; le solvant évaporé *sous vide* et à froid et on prend le DC du produit brut:

DC (dans l'acide acétique, $c = 0,16$): 0 (374); + 2,18 (320) maximum ($\Gamma = 49$); 0 (355) fin de courbe.

On n'observe pas de changement après 24 h de séjour dans l'acide acétique.

Bromo-2 β diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **11**.

A une solution de **9** préparée ci-dessus (1,1 g) dans l'éthanol (30 ml) contenant quelques gouttes de benzène, on ajoute une solution de BO_3H_3 (10 g) dans l'éthanol (130 ml) puis par petites portions KBH_4 (1,1 g). On laisse réagir 2 h à température ordinaire, puis extrait de la façon habituelle. On obtient le bromo-2 β diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **11** (1 g), que l'on recrystallise dans l'hexane.
F = 138-140 °C; $[\alpha]_D = + 37^\circ$; ($c = 0,66$).

Analyse $C_{20}H_{33}OBr$: Calc. %: C 65,02 H 9,00
Tr. : 65,17 9,16.

A une solution de la bromhydrine **11** (50 mg) dans le *t*-butanol (10 ml), on ajoute du *t*-butylate de potassium (100 mg); après une nuit sous azote à température ordinaire, on extrait de la façon habituelle et isole la diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **5a** (45 mg), que l'on recrystallise dans le méthanol et identifie par son point de fusion ($F_{inst} = 99-100$ °C), son point de fusion de mélange ($F_{inst} = 98-99$ °C) et son spectre IR.

Une solution de la bromhydrine **11** (60 mg) dans le méthanol (8 ml) est agitée en présence de palladium sur charbon (à 5 %; 50 mg) avec de l'hydrogène à pression et température ordinaires pendant 4 jours. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant on fractionne par CCM préparative en éluant 2 fois avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90-10). On sépare ainsi:

- la bromhydrine **11** n'ayant pas réagi (25 mg).
- le diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **6a** (25 mg) qui est caractérisé par son point de fusion ($F_{inst} = 139$ °C), son point de fusion de mélange ($F_{inst} = 138$ °C) et son spectre IR.

Bromo-2 β diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **9**.

A une solution de la bromhydrine **11** (250 mg) dans l'acide acétique (30 ml) contenant de l'acétate de sodium (2,5 g), on ajoute une solution de $Cr_2O_3Na_2$, 2 H_2O (130 mg) dans l'acide acétique (10 ml). On laisse 6 h à température ordinaire, puis extrait de la façon habituelle. On évapore le solvant à froid et *sous vide* et isole la bromo-2 β diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **9**, (230 mg) que l'on recrystallise à froid dans le mélange éther-méthanol.

F = 130-145 °C; $[\alpha]_D = + 125^\circ$; ($c = 0,57$).

Analyse $C_{20}H_{31}OBr$: Calc. %: C 65,38 H 8,51.
Tr. : 65,68 8,63.

DC($c = 0,16$): 0 (384); + 2,90 (325) maximum ($\Gamma = 52$); 0 (250) fin de courbe.

DC (dans l'acide acétique; $c = 0,10$): 0 (374); + 2,87 (321) maximum ($\Gamma = 50$); + 0,18 (260) fin de courbe.

Après addition d'une goutte de HBr concentré, à l'équilibre: 0 (350); + 0,32 (308); 0 (289); — 0,24 (270); 0 (246) fin de courbe.

A une solution de la bromocétone **9** (100 mg) dans l'acide acétique (15 ml), on ajoute de la poudre de zinc (100 mg) et chauffe à reflux pendant 5 h. Après extraction habituelle et fractionnement par CCM préparative (élution avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 95-5) on isole la cétone **5a** que l'on caractérise par son point de fusion ($F = 98$ °C), son point de fusion de mélange ($F = 98$ °C) et son spectre IR.

Bromo-2 α diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **10**.

Les eaux-mères de bromation de l'acétate d'énol **8** sont traitées de la façon habituelle. Après évaporation du solvant *sous vide* et à froid, on recueille un produit brut (1,3 g (renfermant un mélange des deux bromocétone épimères **9** et **10**). Ce produit brut est dissous dans l'acide acétique (15 ml). On ajoute 1 goutte d'acide bromhydrique concentré et laisse reposer pendant la nuit. On extrait de la façon habituelle, évapore le solvant *sous vide* et à froid et recrystallise deux fois dans le mélange éther-méthanol à froid. On obtient la bromo-2 α diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **10** (900 mg).

F = 122-124 °C; $[\alpha]_D = + 8^\circ$; ($c = 0,71$).

Analyse $C_{20}H_{31}OBr$: Calc. %: C 65,38 H 8,51
Tr. : 65,59 8,69.

DC ($c = 0,14$): 0 (328); + 0,16 (310) maximum ($\Gamma = 20$); 0 (296); — 0,27 (274) minimum ($\Gamma = 30$); — 0,08 (250) fin de courbe.

DC (dans l'acide acétique; $c = 0,13$): 0 (326); + 0,21 (307) maximum ($\Gamma = 18$); 0 (294); — 0,25 (273) maximum ($\Gamma = 28$); — 0,12 (260) fin de courbe.

Après addition d'une goutte de HBr concentré, à l'équilibre: 0 (350); + 0,33 (308); 0 (288); — 0,23 (270); — 0,12 (260) fin de courbe.

A une solution de la bromocétone **10** (95 mg) dans l'acide acétique (15 ml) on ajoute de la poudre de zinc (100 mg). On chauffe à reflux pendant 4 h. On extrait de la façon habituelle, puis fractionne par CCM préparative (élution avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 95-5). On isole ainsi la cétone **5a**, qui est caractérisée par son point de fusion ($F_{inst} = 97-98$ °C), son point de fusion de mélange ($F_{inst} = 97$ °C) et son spectre IR.

Bromo-2 α diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **12** et **13**.

A une solution de la bromocétone **10** (950 mg) dans l'éthanol (30 ml), on ajoute une solution de BO_3H_3 (10 g) dans l'éthanol (130 ml), puis par petites portions KBH_4 (1 g). La réduction est très lente. Après une nuit d'agitation on rajoute KBH_4 (1,5 g) et laisse réagir sous agitation pendant 48 h. On extrait de la façon habituelle et chromatographie le produit brut (850 mg) sur gel de silice (90 g). Le mélange éther de pétrole-éther 98-2 élue:

le bromo-2 α diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **12** (150 mg), puis un mélange de **12** et de **13** (220 mg).

Enfin le bromo-2 α diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **13** (450 mg). La fraction de mélange est fractionnée par CCM préparative sur Kieselgel G (élution avec le couple cyclohexane-acétate d'éthyle 95-5).

Ces deux opérations successives permettent d'obtenir:

- la bromhydrine **12** (200 mg; Rdt = 25 %);
- la bromhydrine **13** (580 mg; Rdt = 75 %).

Le bromo-2 α diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **12** est recrystallisé deux fois dans l'acétonitrile.

$F_{inst} = 72-73$ °C; $[\alpha]_D = - 32^\circ$; ($c = 0,16$).

Analyse $C_{20}H_{33}OBr$: Calc. %: C 65,02 H 9,00
Tr. : 65,13 9,04.

A une solution de **12** (25 mg) dans l'éthanol (5 ml), on ajoute 2 pastilles de KOH et chauffe à reflux pendant 3 h. Après extraction habituelle, on isole la cétone **5a**, que l'on recrystallise dans le méthanol et caractérise par son point de fusion ($F = 98$ °C), son point de fusion de mélange ($F = 97-98$ °C) et son spectre IR.

A une solution de la bromhydrine **12** (200 mg) dans l'acide acétique (25 ml) contenant de l'acétate de sodium (250 mg), on ajoute une solution de $Cr_2O_3Na_2$, 2 H_2O (200 mg) dans l'acide acétique (15 ml). Après une nuit de repos à la température ordinaire, on extrait de la façon habituelle et isole la bromo-cétone **10** (200 mg), que l'on recrystallise dans le méthanol et caractérise par son point de fusion de mélange (121-124 °C) et son spectre IR.

Une solution de la bromhydrine **12** (50 mg) dans du méthanol (15 ml) est agitée en présence de palladium sur charbon (à 5 %, 50 mg) avec de l'hydrogène à pression et température ordinaire pendant 4 jours. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on fractionne par CCM préparative (élution par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 90-10). On sépare ainsi :

— la bromhydrine **12** n'ayant pas réagi (20 mg).

— l'alcool **7a** (18 mg), qui est caractérisé par son point de fusion ($F = 124-125^\circ\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F = 124-125^\circ\text{C}$) et son spectre IR.

Le bromo-2 α diméthyl-4,4(5 α)estranol-3 β **13** est recristallisé dans le mélange éther-méthanol.

$F = 122-123^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +9^\circ$; ($c = 0,45$).

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{OBr}$: Calc. %: C 65,02 H 9,00
Tr. : 65,00 9,05.

A une solution de la bromhydrine **13** (250 mg) dans l'acide acétique (20 ml) contenant de l'acétate de sodium (300 mg), on ajoute une solution de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2$, 2 H_2O (250 mg) dans l'acide acétique (15 ml). On laisse réagir 24 h à température ordinaire, puis extrait de la façon habituelle. On évapore le solvant *sous vide* et à froid et isole ainsi la bromocétone **10** (250 mg), que l'on recristallise dans le méthanol et caractérise par son point de fusion ($F = 122-124^\circ\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F_{\text{inst}} = 122^\circ\text{C}$) et son spectre IR.

Une solution de la bromhydrine **13** (100 mg) dans l'éthanol (20 ml) est agitée en présence de palladium sur charbon (à 5 %, 50 mg) avec de l'hydrogène à pression et température ordinaires pendant 8 jours. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on fractionne le produit brut (80 mg) par CCM préparative. On isole ainsi :

— la bromhydrine **13** n'ayant pas réagi (25 mg);

— l'alcool **6a** (30 mg) que l'on caractérise par son point de fusion ($F = 138-140^\circ\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F = 138-140^\circ\text{C}$) et son spectre IR.

Époxy-2: 3 β diméthyl-4,4(5 α)estrane **15**.

A une solution de la bromhydrine **13** (25 mg) dans le *t*-butanol (3 ml) on ajoute du *t*-butylate de potassium (50 mg) et agit sous azote pendant la nuit. Après extraction habituelle et cristallisation dans le mélange éther-méthanol, on isole l'époxy-2: 3 β diméthyl-4,4(5 α) estrane **15**, qui est recristallisé dans le méthanol :

$F = 72-74^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +62^\circ$; ($c = 0,45$).

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}$: Calc. %: C 83,27 H 11,18
Tr. : 83,26 11,23.

IR: 840 cm^{-1} .

Diméthyl-4,4 (5 α) estrène-2 **14**.

On pyrolyse à 380°C le benzoate **6c** (30 g) pendant 3 mn environ. On abaisse ensuite la température à 340° et distille sous vide (3 mm de Hg) pendant quelques secondes; on coupe le vide et pyrolyse à nouveau à 380° . On recommence ces opérations jusqu'à ce que tout le produit ait distillé. On reprend le distillat par l'éther de pétrole et chromatographie sur gel de silice (250 g) imprégné de nitrate d'argent (10 %). L'éther de pétrole élue le diméthyl-4,4(5 α) estrène-2 **12** (12,5 g; $\text{Edt} = 60\%$). L'hydrocarbure ne cristallise pas.

$[\alpha]_D = +72^\circ$; ($c = 0,55$).

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$: Calc. %: C 88,16 H 11,84
Tr. : 88,01 11,56.

IR: 3 010 et 1 665 cm^{-1} .

Bromo-2 β acétoxy-3 α diméthyl-4,4(5 α)estrane **17b**.

Une solution de diméthyl-4,4(5 α)estrène-2 **14** (12,5 g) dans l'éther anhydre (50 ml) est ajoutée à une solution d'acide *p*-nitro perbenzoïque (9 g) dans l'éther anhydre (350 ml). On laisse reposer pendant la nuit, filtre l'acide *p*-nitro benzoïque précipité, concentre à 200 ml et filtre à nouveau l'acide, puis on isole de la façon habituelle. On recueille un produit brut (15 g) constitué d'un mélange des époxydes **15** et **16**.

A une solution de ce mélange (1,9 g) dans le chloroforme (10 ml) on ajoute de l'acide bromhydrique (à 40 %, 10 ml) et agit violem-

ment pendant 24 h, à l'abri de la lumière. Après extraction habituelle, on évapore sous vide, à froid. Le produit brut est dissous dans un mélange d'anhydride acétique (5 ml) et de pyridine (5 ml). Après 24 h de repos à température ordinaire, on extrait de la façon habituelle et cristallise dans le méthanol. On obtient le bromo-2 β acétoxy-3 α diméthyl-4,4(5 α)estrane **17b** (1,3 g; $\text{Rdt} = 53\%$).
 $F = 157-159^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +44^\circ$; ($c = 0,5$).

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Br}$: Calc. %: C 64,22 H 8,57
Tr. : 64,05 8,42

Les deux autres acétates restent dans les eaux-mères et ne sont pas étudiés plus avant.

Époxy-2: 3 α diméthyl-4,4(5 α)estrane **16**.

L'acétate **17b** (300 mg) est dissous dans du méthanol (25 ml) contenant KOH (1 g). Après 3 h à température ordinaire, on extrait de la façon habituelle. On obtient l'époxy-2: 3 α diméthyl-4,4(5 α) estrane **16** (210 mg) que l'on cristallise dans le méthanol.
 $F = 78-80^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +57^\circ$; ($c = 0,37$).

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}$: Calc. %: C 83,27 H 11,18
Tr. : 83,10 10,96.

IR: 825 cm^{-1} .

Ouverture des époxydes **15** et **16**.

A. Ouverture de l'époxy-2: 3 β diméthyl-4,4(5 α)estrane **15**.

1) Par LiAlH_4 .

A une solution de **15** (170 mg) dans le THF anhydre (40 ml) on ajoute par petites portions LiAlH_4 (30 mg), puis on chauffe à reflux pendant 12 h. Après extraction habituelle, on fractionne le produit brut (165 mg) par CCM préparative. (2 éluions par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 90-10.) On obtient ainsi :

— le diméthyl-4,4(5 α)estranol-3 β **6a** (70 mg, $\text{Rdt} = 50\%$) que l'on caractérise par son point de fusion ($F = 138^\circ\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F = 137-138^\circ\text{C}$) et son spectre IR.

— le diméthyl-4,4(5 α)estranol-2 β **18** (70 mg, $\text{Rdt} = 50\%$) que l'on recristallise dans l'hexane.

$F = 133^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +7^\circ$; ($c = 0,37$).

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$: Calc. %: C 82,69 H 11,80
Tr. : 82,50 11,75.

2) Par BrH .

A une solution de **15** (180 mg) dans CHCl_3 (6 ml) on ajoute de l'acide bromhydrique (à 40 %, 5 ml) et agit violemment pendant 3 h à température ordinaire et à l'abri de la lumière. Après extraction habituelle, on fractionne le produit brut par CCM préparative (2 éluions par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 97-3).

On obtient ainsi :

— le bromo-2 α diméthyl-4,4(5 α)estranol-3 β **13**, le moins polaire (110 mg; $\text{Rdt} = 51\%$), identifié par son point de fusion ($F = 121-123^\circ\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F = 121-122^\circ\text{C}$) et son spectre IR.

— le bromo-3 α diméthyl-4,4(5 α)estranol-2 β **20**, le plus polaire (105 mg, $\text{Rdt} = 49\%$) que l'on cristallise dans le méthanol.

$F_{\text{inst}} = 113-116^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +19^\circ$; ($c = 0,39$).

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{OBr}$: Calc. %: C 65,02 H 9,00
Tr. : 65,16 9,03.

B. Ouverture de l'époxy-2: 3 α diméthyl-4,4(5 α)estrane **16**.

1) Par LiAlH_4 .

A une solution de **16** (120 mg) dans l'éther anhydre (20 ml) on ajoute par petites portions LiAlH_4 (40 mg), puis on chauffe à reflux pendant 3 h. Après extraction habituelle, on isole un seul produit le diméthyl-4,4(5 α)estranol-3 α **7a** (120 mg), que l'on recristallise dans l'hexane et caractérise par son point de fusion ($F = 124^\circ\text{C}$) son point de fusion de mélange ($F = 124^\circ\text{C}$) et son spectre IR.

2) Par BrH .

A une solution de l'époxyde **16** (130 mg) dans CHCl_3 (6 ml), on ajoute de l'acide bromhydrique (à 40 %, 6 ml) et agit violemment pendant 3 h à température ordinaire à l'abri de la lumière. Après extraction de la façon habituelle, on isole le bromo-2 β diméthyl-4,4(5 α)estranol-3 α **17a** (160 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

$F_{\text{inst}} = 125-126^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 0,35$).

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BrO}$: Calc. %: C 65,02 H 9,00
Tr. : 66,21 8,24.

Malgré des efforts répétés, il n'a pas été possible d'obtenir une meilleure analyse.

Une solution de la bromhydrine **17a** (40 mg) dans de l'éthanol (15 ml) est agitée en présence de palladium sur charbon (à 5 %, 30 mg) avec de l'hydrogène à pression et température ordinaires pendant 4 jours. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on cristallise dans l'hexane le diméthyl-4,4(5 α)estrane-3 **7a** (25 mg), qui est identifié par son point de fusion ($F_{\text{inst}} = 125^\circ\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F_{\text{inst}} = 124-125^\circ\text{C}$) et son spectre IR.

C. Traitement du mélange brut d'époxydation de l'hydrocarbure 14 par LiAlH₄.

A une solution du mélange brut d'époxydation du diméthyl-4,4(5 α)estrène-2 **14** (265 mg) dans l'éther anhydre (30 ml), on ajoute par petites portions LiAlH₄ (30 mg) et chauffe à reflux pendant 12 h. Après avoir détruit l'excès de LiAlH₄ par de l'éther humide, on extrait de la façon habituelle. On fractionne le produit brut (270 mg) par CCM préparative (2 éluions par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 90-10). On isole ainsi :

- l'alcool **7a** : 180 mg (Rdt = 70 %);
- l'alcool **6a** : 40 mg (Rdt = 15 %);
- l'alcool **18** : 40 mg (Rdt = 15 %).

Ces alcools sont caractérisés par les méthodes habituelles.

Bromo-3 α diméthyl-4,4 (5 α) estranone-2 21.

A une solution de bromhydrine **20** (300 mg) dans l'acide acétique (30 ml) contenant de l'acétate de sodium (2,8 g), on ajoute une solution de bichromate de sodium (200 mg) dans l'acide acétique (10 ml). Après 5 h à température ordinaire, on extrait de la façon habituelle et évapore sous vide à froid. On obtient ainsi la bromo-3 α diméthyl-4,4(5 α)estranone-3 **21** (300 mg), que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol.

$F = 132-133^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +162^\circ$; ($c = 0,15$).

Analyse C₂₀H₃₁OBr: Calc. %: C 65,38 H 8,51
Tr. : 65,25 8,27.

DC ($c = 0,13$): 0 (360); + 7,36 (316) maximum ($\Gamma = 42$); + 1,15 (277) fin de courbe.

DC (dans l'acide acétique, $c = 0,11$): 0 (364); + 7,26 (308) maximum ($\Gamma = 41$); + 0,19 (260) fin de courbe.

8 jours après addition d'une goutte de HBr, 0 (360); + 5,10 (306); 0 (255).

Bromo-3 β diméthyl-4,4(5 α)estranone-2 22.

A une solution de **21** (200 mg) dans l'acide acétique (15 ml), on ajoute une goutte de HBr et laisse au repos à l'abri de la lumière pendant 48 h. On extrait de la façon habituelle et évapore le solvant. On chromatographie le produit brut (200 mg) sur gel de silice (25 g). Le mélange éther de pétrole-éther (98-2) élué successivement :

- la bromo-3 α diméthyl-4,4(5 α)estranone-2 **21** (120 mg);
- la bromo-3 β diméthyl-4,4(5 α)estranone-2 **22** (60 mg) que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol.

$F_{\text{inst}} = 194-196^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +28^\circ$; ($c = 0,1$).

Analyse C₂₀H₃₁OBr: Calc. %: C 65,38 H 8,51
Tr. : 66,65 8,47.

DC ($c = 0,14$): 0 (340); + 0,93 (301) maximum ($\Gamma = 34$); 0 (260) fin de courbe.

DC (dans l'acide acétique, $c = 0,11$): 0 (326); + 1,04 (292) maximum ($\Gamma = 32$); + 0,1 (260) fin de courbe.

8 jours après addition d'une goutte de HBr: 0 (360); + 5,01 (305); + 3,46 (290) fin de courbe.

Série du méthyl-5 β estrane.

Méthyl-5 β estranone-3 23.

A une solution de réactif préparée à partir de magnésium (5,29 g), d'iode de méthyle (13,8 ml) et d'éther anhydre (30 ml) on ajoute du chlorure cuivreux (1,2 g) puis une solution d'estrène-4 one-3 **3**

(12,6 g) dans l'éther anhydre (30 ml). On laisse réagir 2 h à température ordinaire, puis on hydrolyse à 0° avec une solution saturée de NH₄Cl. On extrait de la façon habituelle et chromatographie le brut sur gel de silice (300 g). Le mélange éther de pétrole-éther 94-6 élué la méthyl-5 β estranone-3 **23** (7,3 g, 55 %) que l'on recristallise dans le méthanol.

$F = 118-120^\circ\text{C}$ (changement de forme cristalline à partir de 80°); $[\alpha]_D = +27^\circ$; ($c = 0,5$).

Analyse C₁₉H₃₀O: Calc. %: C 83,15 H 11,02
Tr. : 82,96 11,15.

DC ($c = 0,09$): 0 (320); — 0,16 (314) épaulement; — 0,30 (296) maximum ($\Gamma = 28$); — 0,05(256) fin de courbe.

*Acétoxy-3 méthyl-5 β estrène-2 24
et acétoxy-3 méthyl-5 β estrène-3 25.*

On chauffe à reflux sous azote pendant 2 h $\frac{1}{2}$ une solution de méthyl-5 β estranone-3 **23** (2 g) dans l'acétate d'isopropényle (25 ml) contenant 2 gouttes de H₂SO₄.

On évapore le solvant sous vide et chromatographie le produit brut sur gel de silice (75 g). L'éther de pétrole permet d'éluer des fractions très enrichies (environ 90 %) en acétoxy-3 méthyl-5 β estrène-2 **24** (500 mg).

IR: 1 758 et 1 698 cm⁻¹.

RMN: CH₃COO à 2,02; CH₃ 5 β à 0,97 (pour **24**); à 1,07 (pour **25**) millionièmes.

Bromo-2 α méthyl-5 β estranone-3 26.

A une solution de l'acétate d'énol **24** (560 mg) dans l'acide acétique (15 ml) contenant de l'acétate de sodium (500 mg), on ajoute une solution de brome (285 mg) dans l'acide acétique (5 ml). La décoloration est très rapide. Après 7 mn on extrait de la façon habituelle et évapore sous vide à froid.

DC ($c = 0,18$): 0 (380); — 4,40 (315); — 0,46 (274) fin de courbe.

On recristallise le produit brut (650 mg) dans le méthanol et obtient la bromo-2 méthyl-5 β estranone-3 **26** (450 mg).

$F_{\text{inst}} = 146-148^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -126^\circ$ ($c = 0,45$).

Analyse C₁₉H₂₉OBr: Calc. %: C 64,56 H 8,28
Tr. : 64,40 8,38.

DC ($c = 0,14$): 0 (375); — 5,53 (314) maximum ($\Gamma = 44$); — 0,18 (264) fin de courbe.

DC (dans l'acide acétique, $c = 0,19$): 0 (375); — 5,54 (308) maximum ($\Gamma = 42$); 0 (258); + 0,2 (250) fin de courbe.

Après addition d'une goutte de HBr, à l'équilibre: 0 (350); — 1,21 (290); — 0,12 (252) fin de courbe.

Bromo-2 β méthyl-5 β estranone-3 27.

A une solution de la bromocétone **27** (200 mg) dans l'acide acétique (10 ml), on ajoute une goutte de HBr. On laisse 24 h à température ordinaire, puis extrait de la façon habituelle. On évapore le solvant sous vide à froid et recristallise 2 fois dans le mélange éther-méthanol. On obtient ainsi la bromo-2 β méthyl-5 β estranone-3 **27** (50 mg).

$F_{\text{inst}} = 140-143^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -17^\circ$; ($c = 0,25$).

Analyse C₁₉H₂₉OBr: Calc. %: C 64,56 H 8,28
Tr. : 64,85 8,27.

DC ($c = 0,15$): 0 (350); — 0,94 (295) maximum ($\Gamma = 40$); 0 (250) fin de courbe.

DC (dans l'acide acétique, $c = 0,12$): 0 (350); — 1,00 (290) maximum ($\Gamma = 40$); — 0,10 (254) fin de courbe.

Après addition d'une goutte de HBr à l'équilibre: 0 (350); — 1,21 (290); — 0,09 (250) fin de courbe.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. LEVISALLES et J. P. PETE, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3747.
- (2) A. R. BATTERSBY, B. GREGORY, H. SPENCER, J. C. TURNER, M. M. JANOT, P. POTIER, P. FRANÇOIS et J. LEVISALLES, *Chem. Comm.*, 1967, p. 219.

- (3) D. H. R. BARTON, D. A. LEWIS et J. F. MCGHIE, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 2907.
- (4) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
- (5) B. LACOUME et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 2245.
- (6) B. LACOUME et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2602.
- (7) A. DEMARCHE, C. GAST, J. C. JACQUESY, J. LEVISALLES et L. SCHAEFFER, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1636.
- (8) J. A. HARTMANN, A. J. TOMASEWSKI et A. S. DREIDING, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 5662.
- (9) J. M. CONIA, *Bull. Soc. chim.*, 1950, p. 533.
- (10) R. B. WOODWARD, A. A. PATCHETT, D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES et R. B. KELLY, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1131.
- (11) Y. MAZUR et F. SONDEIMER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 5220.
- (12) W. J. ADAMS, D. K. PATEL, V. PETROW, I. A. STUART-WEBB et B. STURGEON, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 4490.
- (13) D. H. R. BARTON et C. H. ROBINSON, *J. chem. Soc.*, 1954, p. 3045.
- (14) C. DJERASSI, N. FINCH, R. C. COOKSON et C. W. BIRD, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 5488.
- (15) S. P. BAKSHI et E. E. TURNER, *J. chem. Soc.*, 1961, p. 169.
- (16) A. FURST et P. A. PLATTNER, *Helv. chim. Acta*, 1949, **32**, 275.
- (17) I. MALUNOWICZ, *Bull. Acad. polon. Sci., Série Sci. chim.*, 1962, **10**, 311.
- (18) A. LABLACHE-COMBIER et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 2236.
- (19) A. J. BIRCH et R. ROBINSON, *J. chem. Soc.*, 1943, p. 501.
- (20) A. J. BIRCH et H. SMITH, *Proc. chem. Soc.*, 1962, p. 356.
- (21) C. W. SHOPPEE, T. E. BELLAS et R. LACK, *J. chem. Soc.*, 1965, p. 6450.
- (22) H. MORI, *J. pharm. Soc. Japan*, 1962, **10**, 382.
- (23) J. A. MARSHALL, W. I. FANTA et H. ROBKE, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 1016.
- (24) J. MEINWALD et Y. C. MEINWALD, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2514.
- (25) J. I. MUSER, *Molec. Physics*, 1963, **6**, 93.
- (26) A. RASSAT, C. W. JEFFORD, J. M. LEHN et B. WAEGELL, *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 233.
- (27) P. LASZLO et P. VON R. SCHLEYER, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 1171.
- (28) C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN et B. RINIKER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 4001.
- (29) A. BOWERS et H. J. RINGOLD, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 424.
- (30) J. F. BIELLMANN, D. KUCAN et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 337.
- (31) P. WITZ, H. HERRMANN, J. M. LEHN et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1101.
- (32) J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES et P. C. PHILLIPS, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 753.
- (33) G. R. CHAUDHRY, T. G. HALSALL et E. R. H. JONES, *J. chem. Soc.*, 1961, p. 2725.
- (34) W. MOFFITT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE et C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 4013.
- (35) J. R. BERVELT, R. OTTINGER, P. A. PETERS, J. REISSE et G. CHIURDOGLU, *Canad. J. Chem.*, 1967, **45**, 81.
- (36) E. J. COREY, *Experientia*, 1953, **9**, 329; *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 175.
- (37) T. NAKANO, M. HASEGAWA et C. DJERASSI, *Chem. and Pharm. Bull. (Tokio)*, 1963, **11**, 465.
- (38) C. SANDRIS et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1958, p. 1524.
- (39) B. WAEGEL et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 495.
- (40) A. LABLACHE-COMBIER, B. LACOUME et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2595.
- (41) B. RICKBORN et S. Y. LWO, *J. org. Chem.*, 1965, **30**, 2212.
- (42) J. VALLS et E. TOROMANOFF, *Bull. Soc. chim.*, 1961, p. 758.
- (43) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1866.
- (44) J. C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1545.
- (45) P. FRANÇOIS, A. LABLACHE-COMBIER et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2588.
- (46) R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1884.
- (47) R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1642.
- (48) C. K. INGOLD, *Quart. Rev.*, 1957, **11**, 1.
- (49) G. H. ALT et D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.*, 1954, p. 4284.
- (50) J. W. COOK et A. GIRARD, *Nature*, 1934, **136**, 377.
- (51) A. BUTENANDT et U. WESTPHAL, *Z. physiol. Chem.*, 1934, **223**, 147.
- (52) G. STORK, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 504.

